Münster.1932.№47 Med Diss.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Münster i. W.
(Direktor: Professor Dr. med. et phil. H. Freund)

Ueber die scheinbare Umkehr der Atropinwirkung durch gallensaure Salze

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität zu Münster i. W.

vorgelegt von

Ferdinand Pieper
aus Münster i. Westf.

59 50

Gedruckt in der Dissertations-Druckerei Heinr. & J. Lechte, Emsdetten (Westf.)

1932

Referent: Prof. Dr. med. et phil. H. Freund
Dekan: Prof. Dr. med. Vogt.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität zu Münster i. Westf.

Ueber die scheinbare Umkehr der Atropinwirkung durch gallensaure Salze.

Nach Arbeiten aus dem physiologischen Institut in Bern[1]) fließen mit dem Venenblut Substanzen in den Kreislauf, die die Herztätigkeit beeinflussen. Asher spricht geradezu von „hormonalen" Einflüssen und von einer „inneren Sekretion" der Leber. Wir wissen ferner, daß die Leber eines der Blutdepots des Organismus ist und daß dies Leberblut bei gewissen physiologischen Regulationen und auch unter pharmakologischen Einwirkungen in den Kreislauf gelangen kann.[2]) Tritt dieser Fall ein, so wäre damit zu rechnen, daß die von Asher angenommenen Stoffe aus der Leber dabei in verstärktem Ausmaße zur Wirkung kommen müßten.

Die Arbeiten aus dem Berner Institut befassen sich zunächst mit der Wirkung von Leberperfusaten und Leberextrakten auf das überlebende Froschherz (Straub'sche Kanüle). In dieser Anordnung tritt nach Angabe der erwähnten Forscher bei gleichzeitiger Einwirkung dieser Lösungen mit „vegetativen Nervenendgiften" das Phänomen der „Umkehrreaktion" auf: d. h. Atropin, welches in normalem Zustande Verstärkung und Beschleunigung des Herzens veranlaßt, wirkt nach Vorbehandlung mit den genannten Leberstoffen wie eine Vaguserregung. Die erregende Wirkung des Acetylcholins dagegen soll durch die wirksamen Leberstoffe entweder völlig aufgehoben oder stark vermindert werden. Da die Forscher den gleichen Effekt mit gallensauren Salzen auftreten sahen, sieht die Asher'sche Schule in ihnen die Stoffe aus der Leber, die an der Regulation des Herzschlages beteiligt sind.

Die Bedeutung der Stoffwechsellage und gewisser intermediärer Stoffwechselprodukte für den Ablauf von Giftwirkungen am Herzen ist im hiesigen pharmakologischen Institut mehrfach bearbeitet worden (vgl. Stoye, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 156, S. 183, 1930). Die vorliegende Arbeit sollte im Anschluß an die Mitteilungen des Berner Institutes dem gleichen Problem gelten. Dazu war erforderlich, die Grundversuche der vorliegenden Mitteilungen nachzuprüfen.

---

[1]) Richardet, Biochemische Zeitschrift, Bd. 166, S. 317. (1925). Beyeler, ebenda, Bd. 177—178, S. 51 (1926).

[2]) Janssen u. Reiss, Klin. Wochenschrift 1929, S. 1539.

Methodik.

Wir richteten uns in der Versuchsanordnung nach der von Freund und König[1]) angewandten Methode, die jedoch einige kleine Veränderungen erfuhr. Wir benutzten eine von Zipf angegebene Kanüle, die das Venenblut zuführt und das Arterienblut abführt. Mit Hilfe dieser Kanüle läßt sich der auf dem Herzen lastende Druck stets konstant erhalten. Als Durchströmungsflüssigkeit wurde die stark gepufferte Lösung nach Broemser, Barkan und Hahn angewandt.

I. Versuchsreihe.

Die typische Atropinwirkung, d. h. die Lähmung der Vagusendigungen, kommt an der Kurve der überlebenden Froschherzen nicht zum Ausdruck, dagegen ist eine direkte Muskelwirkung höherer Konzentrationen bekannt.[2]) Dabei tritt nicht die am Warmblüterherzen beobachtete Pulsbeschleunigung, sondern eine Pulsverlangsamung ein.

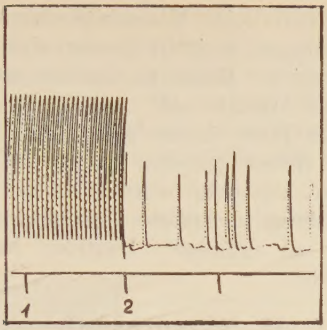
Die von Asher angewandten Konzentrationen waren 0,2 ccm³ einer Atropinlösung von 1 : 1000. auf 2 ccm³, mit denen die Straub'sche Kanüle beschickt ist. Das bedeutet eine Konzentration von 1 : 10.000 Atropinum sulfuricum. Bekanntlich sind zur Aufhebung des Muskarinstillstandes sehr viel geringere Atropinkonzentrationen ausreichend. So geht aus der Arbeit von Kirste hervor, daß der Stillstand nach Muskarin in der Verdünnung von 1 : 10.000 durch Atropin in Konzentrationen zwischen 1 : 1 Million und 1 : 50 Mill. aufgehoben werden kann. Die im Berner Institut verwandte Konzentration ist also etwa 1000 mal höher als für die Lähmung der Vagusendigungen erforderlich ist. Wir haben infolgedessen die Wirkung ähnlich hoher Konzentrationen untersucht. Das sind aber Konzentrationen, bei denen schon die direkte Muskelwirkung zu erwarten war.

Es ergab sich zunächst die Aufgabe, bei normaler Durchströmungsflüssigkeit die Grenzkonzentrationen festzustellen, welche diese Atropinlösung hervorrufen. Es zeigte sich, daß die beiden Froscharten sich qualitativ gleich, quantitativ aber verschieden verhielten. Wirkungslos blieben bei Esculenten Atropinkonzentrationen von 1 : 75.000, bei Temporarien Verdünnungen von 1 : 100.000.

---

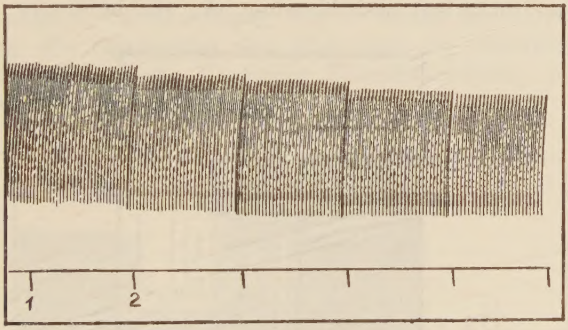
[1]) Freund u. König: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. Bd. 125, S. 197. (1927).

[2]) Bezold u. Bloebaum: Würzburger physiol. Untersuchungen I. Botkin: Virchow's Arch., Bd. 24 (83). v. 1862.



Bei 1 Durchströmung mit Broemserlösung
Bei 2 Broemserlösung + Atropin 1 : 1000.

Während Atropin in einer Konzentration von 1 : 1.000 nach 5 Minuten eine ganz erhebliche Herabsetzung der Hubhöhe und Verlangsamung des Herzschlages hervorrief, trat bei einer Verdünnung von 1 : 5.000 erst nach etwa 20 Minuten eine deutlich negative inotrope und chronotrope Wirkung in die Erscheinung. Konzentrationen von 1 : 10.000 zeigten das entsprechende Bild nach etwa 30 Minuten. Gegenüber Atropingaben in Verdünnungen von 1 : 50.000, bei denen die beschriebenen Wirkungen fast kaum noch zum Ausdruck kamen, blieben Konzentrationen von 1 : 100.000 vollständig wirkungslos.



Bei 1 Durchströmung mit Broemserlösung
Bei 2 Broemserlösung + Atropin 1 : 100 000

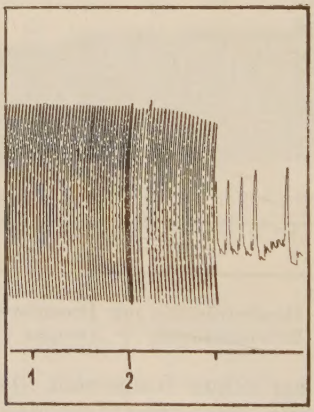
Damit ist zunächst schon festgestellt, daß noch bei normaler Durchströmung Atropin von einer bestimmten Konzentration an eine Wirkung hat, die große Aehnlichkeit mit einer Reizwirkung der Vagusendigungen zeigt, aber wohl von ganz anderen Angriffspunkten des Atropins aus erklärt werden muß. Die angewandten Atropinkonzentrationen reichten jedenfalls vollkommen aus, um jede Vagusreizung zu unterdrücken. Zur Kontrolle dieser Befunde am Froschherzen überzeugten wir uns durch Stichversuche am Kaninchen und

an der Katze, daß auch beim Warmblüterherzen sich mit Atropin ähnliche Herzschädigungen erzielen lassen; dazu waren aber enorme Gabengrößen erforderlich. Beim Kaninchen wurden innerhalb von 10 Minuten 60 ccm³ Atrop. sulf. 1 : 100 in Ringerstammlösung injiziert, wodurch das Herz derart geschädigt wurde, daß die von ihm noch geleistete Arbeit in vivo einem Herzstillstand gleichzusetzen war. Dieselben Versuche wurden an der Katze gemacht. Jedoch waren hier bedeutend höhere Atropindosen erforderlich, um einen Herzstillstand zu erzielen. Darüber haben bereits Bezold und Bloebaum berichtet.

II. Versuchsreihe.

Bei den Beziehungen, die zwischen der Atropinwirkung und der anorganischen Zusammensetzung der Durchströmungsflüssigkeit bestehen, wurde ferner untersucht, ob sich die Schwellenkonzentrationen für die oben beschriebenen Atropinwirkungen durch Veränderung des Verhältnisses von Kalzium zu Kalium in der gleichen Weise beeinflussen lassen, wie es von der Vaguswirkung des Atropins bekannt ist. Als Durchströmungsflüssigkeiten wurden einmal Lösungen mit einem Ueberschuß an Kalzium von 5 ccm³ verwandt, dann Lösungen mit einer Verminderung des Kalziumgehaltes um 5 ccm³. Als Stammlösung wurde auch hier die stark gepufferte Lösung nach Broemser, Barkan und Hahn benutzt.

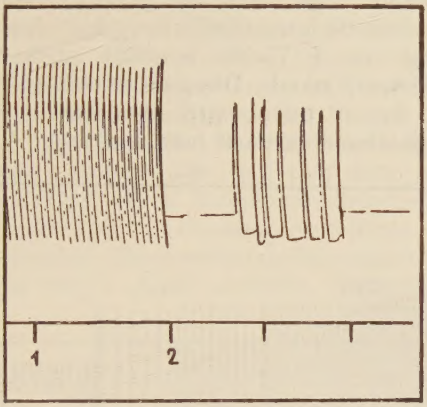
Bei einer Durchströmung mit Ca-armer Broemserlösung plus Atropin 1 : 1000 trat nach 5 Minuten eine deutliche Verlangsamung der Herzarbeit und Abnahme der Hubhöhe ein.



Bei 1 Durchströmung mit Broemserlösung
Bei 2 Ca-arme Broemserlösung + Atropin 1 : 1000

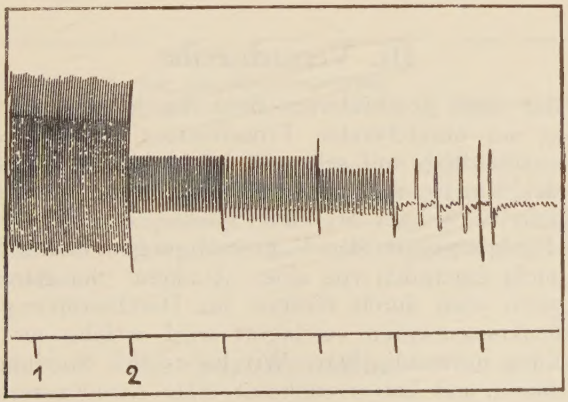
Verdünnungen von 1 : 5.000 bis 1 : 25.000 zeigten nur eine geringe negativ chronotrope und inotrope Wirkung, während mit Konzentrationen von 1 : 50.000 keine Veränderungen im Kurvenbild mehr hervorgerufen wurden. Die entsprechenden Versuche wur-

den mit Lösungen von Atropin plus Kalziumüberschuß gemacht. Bei der Ca-reichen Broemser-Lösung plus Atropin in der sehr viel geringeren Konzentration von 1 : 25.000 trat bereits nach 5 Minuten Herzstillstand in Diastole ein. Es waren kurz darauf noch einige Vorhof- und Ventrikelkontraktionen wahrzunehmen und nach weiteren 5 Minuten hörte das Herz endgültig auf, zu schlagen.



Bei 1 Durchströmung mit Ca-reicher Broemserlösung
Bei 2 Ca-reiche Broemserlösung + Atropin 1 : 25 000

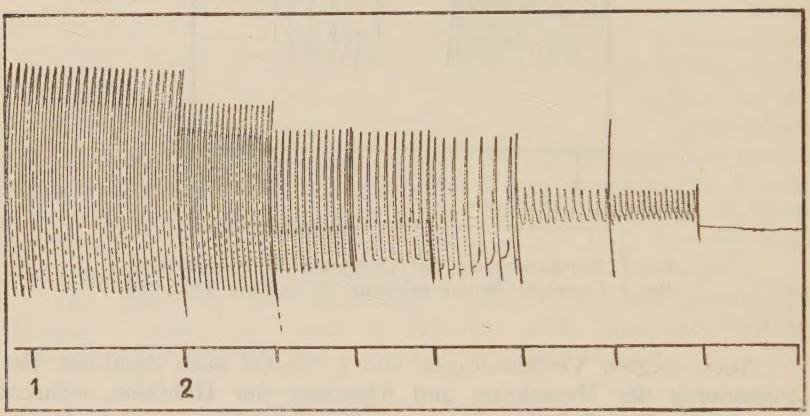
Auch zeigten Verdünnungen von 1 : 50.000 noch deutliche Verlangsamung der Herzaktion und Abnahme der Hubhöhe, während das gleiche Bild bei der Ca-armen Broemser-Lösung plus Atropin 1 : 5.000 zur Beobachtung kam.



Bei 1 Durchströmung mit K-reicher Broemserlösung
Bei 2 K-reiche Broemserlösung + Atropin 1 : 5000

Zur Sicherung dieser Befunde wurde bei normalem Kalziumgehalt auch der Kaliumgehalt variiert mit entsprechendem Erfolge. Bei K-reicher Broemser-Lösung war eine Atropinkonzentration von 1 : 20.000 wirkungslos und eine Verdünnung von 1 : 10.000 machte eine deutliche Wirkung, aber keinen kompletten Stillstand; erst 1 : 5.000 war die wirksame Konzentration. (Siehe S. 5.)

Das entspricht also den Befunden bei der Ca-armen Broemser-Lösung. Umgekehrt zeigte sich bei Herabsetzung des Kaliumgehaltes das Herz wesentlich empfindlicher gegen Atropin. Denn selbst eine Verdünnung von 1 : 75.000 bewirkte noch nach etwa einer halben Stunde Herzstillstand. Die zum diastolischen Stillstand führende Wirkung des Atropins wird also durch Kalziumüberschuß verstärkt, durch Kaliumüberschuß herabgesetzt.

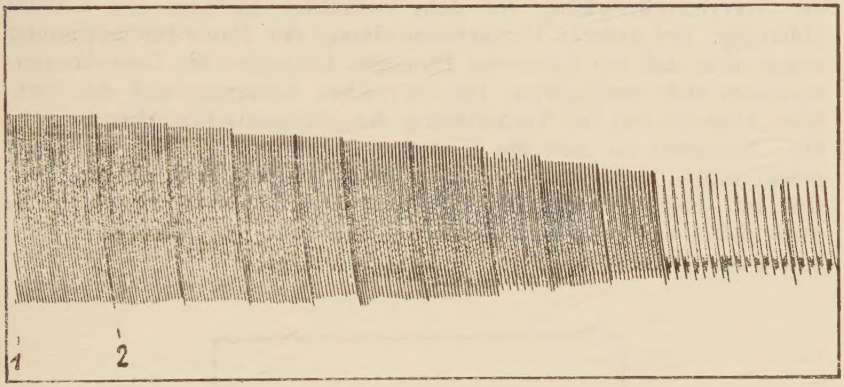


Bei 1 Durchströmung mit K-armer Broemserlösung
Bei 2 K-arme Broemserlösung + Atropin 1 : 75 000

III. Versuchsreihe.

Nach den eben geschilderten Befunden kommt also normalerweise schon am überlebenden Froschherzen eine Atropinwirkung zustande — allerdings mit sehr viel höherer Konzentration als zur Lähmung der Vagusendigungen erforderlich ist — die in ihrem äußeren Bilde derjenigen Wirkung gleicht, die am Froschherzen durch die Erregungsgifte der Vagusendigungen erzielt wird. Man kann also nicht eigentlich von einer „Umkehr" der Atropinwirkung sprechen, wenn etwa durch Zusätze zur Durchströmungsflüssigkeit die Schwellenkonzentration verringert wird, welche zur Erzeugung dieser Wirkung notwendig war. Wir haben mit Natriumdesoxycholikum gearbeitet und haben zunächst ohne Atropinzusatz die Wirkung der gallensauren Salze untersucht. Entsprechend den Angaben Wielands erweist sich das Natriumsalz der Desoxycholsäure als schweres Herzgift, das schon nach kurzer Zeit eine deutliche Puls-

verlangsamung mit Abschwächung der Kontraktionen und schließlich Herzstillstand in Diastole hervorruft. Bei der Versuchsanordnung der Dauerdurchströmung, bei der die Eigenschaft des stark oberflächenaktiven Stoffes zu einer Speicherung im Herzen führen muß, war eine völlig unwirksame Grenzkonzentration nicht festzustellen. Die Ergebnisse aus dem Berner Institut lassen sich also keineswegs mit den Versuchen Wielands, auch nicht mit unseren Versuchen in Einklang bringen. Nach den mitgeteilten Kurven führt eine Konzentration von 1 : 5.000 eine deutliche Verbesserung der Herzleistung herbei. Nach unseren eigenen Versuchen gleicht die Wirkung des Natriumdesoxycholikums in ihrem Bilde durchaus der oben geschilderten Atropinlösung. So konnte es auch nicht wundernehmen, daß die Kombination Natriumdesoxycholikum mit Atropin unzweifelhaft erkennen läßt, daß sich diese beiden Wirkungen gegenseitig verstärken. Eine Atropinkonzentration von 1 : 50.000 bei gleichzeitiger Gabe von Natriumdesoxycholikum führte zu dem Effekt, der bei normaler Durchströmungsflüssigkeit erst bei einer Atropinkonzentration von 1 : 10.000 erreicht wurde.



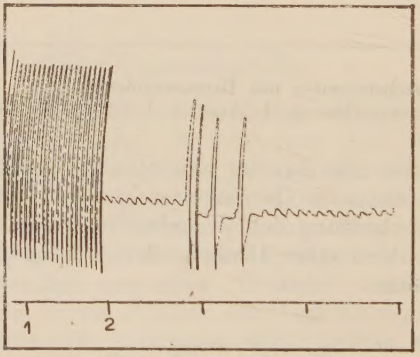
Bei 1 Durchströmung mit Broemserlösung
Bei 2 Broemserlösung + Atropin 1 : 50 000 + Cholat 1 : 5000

Es handelt sich also bei der Kombinationswirkung um eine Verschiebung der wirksamen Grenzkonzentrationen, ähnlich wie wir es oben bei der Verschiebung des Verhältnisses von Kalium zu Kalzium gefunden haben. Von einer Umkehr der Atropinwirkung kann man also nicht sprechen.

IV. Versuchsreihe.

Nachdem sich für das Atropin ergeben hatte, daß die Deutung der pulsverlangsamenden und zu diastolischem Stillstand führenden Atropinwirkung als Umkehrreaktion nicht zutrifft, sondern es sich

um eine Wirkung handelt, die auch bei normaler Durchströmung mit einer höheren Konzentration erreicht wird, wurde untersucht, wie die Verhältnisse beim Acetylcholin liegen. Auch hier ist von den genannten Autoren angegeben worden, daß bei Cholatzusatz die typische Reizwirkung auf die Vagusendigungen in eine Lähmung umschlägt; der Erfolg müßte dann eine positiv inotrope Wirkung sein. Während bei der Gleichartigkeit der Cholatwirkung mit der Herzschädigung durch Atropin eine einfache Addition der Wirkungen zustande kommen kann und es zum Teil sogar schwierig ist, die reine Cholatwirkung von der Atropinwirkung abzugrenzen, hätten die von den Autoren beschriebene „Acetylcholinumkehr" und die Cholatwirkung sich geradezu antagonistisch beeinflussen müssen. Die folgenden Versuche wurden daher mit Acetylcholin ausgeführt. Auch hier wurden zunächst bei der Anordnung der Dauerdurchströmung die wirksamen Grenzkonzentrationen festgestellt. Es zeigte sich der Unterschied zwischen Temporarien und Esculenten, wie er vom Muskarin und anderen Herzgiften bekannt ist. Die wirksamen Konzentrationen waren bei den Temporarien 1 : 500.000, bei den Esculenten 1 : 250.000. Ebenso, wie vom Muskarin bekannt, ist auch die Acetylcholinwirkung von dem Verhältnis Kalzium und Kalium abhängig. Bei unserer Versuchsanordnung der Dauerdurchströmung zeigte sich, daß bei Ca-armen Broemser-Lösungen die Grenzkonzentrationen sich verringerten, bei Ca-reichen Lösungen sich erhöhten. Eine Umkehr trat bei Veränderung des anorganischen Milieus nicht ein. Nachdem so also die Grenzwerte am normalen Herzen festgelegt waren, wurde untersucht, ob der Cholatzusatz darauf von Einfluß ist. Entgegen den Befunden aus dem Berner Institut kam es auch dabei zu einer wesentlichen Verstärkung der bekannten typischen Acetylcholinwirkung.



Bei 1 Durchströmung mit Broemserlösung
Bei 2 Broemserlösung + Acetylcholin 1 : 500 000 + Cholat 1 : 5000

Von einer Umkehrreaktion kann also nicht gesprochen werden.

Zusammenfassung.

Mit der Methode der Dauerdurchströmung überlebender Froschherzen werden die Angaben über das Zustandekommen einer Umkehr der Atropin- und Acetylcholinwirkung durch Cholatzusatz nachgeprüft. Sie können nicht bestätigt werden. Typische Acetylcholinwirkung wird durch Cholatzusatz verstärkt. Die Pulsverlangsamung durch Atropin in höheren Konzentrationen erweist sich als eine auch bei normaler Durchströmung regelmäßig zu beobachtende Reaktion des überlebenden Froschherzens, die mit der lähmenden Wirkung des Atropins auf die Vagusendigungen nichts zu tun hat. Der Zusatz von Natriumdesoxycholikum läßt diese Wirkung schon bei sehr geringen Konzentrationen auftreten, sodaß dadurch der Eindruck einer „Atropinumkehr" erweckt werden konnte.

Lebenslauf.

Ich wurde am 26. Nov. 1905 als Sohn des Stadtverwaltungsdirektors Ferdinand Pieper zu Münster i. W. geboren. Nach vierjährigem Besuch der Volksschule besuchte ich das Gymnasium Paulinum zu Münster, das ich Ostern 1926 mit dem Reifezeugnis verließ. Ich wandte mich dem Studium der Medizin zu und studierte an den Universitäten Münster und Wien.

Am 26. Februar 1928 bestand ich vor dem ärztlichen Prüfungsausschuß in Münster die ärztliche Vorprüfung und am 26. Juni 1931 das medizinische Staatsexamen. Die mündliche Doktorprüfung bestand ich am 12. Juli 1931.

Die vorliegende Arbeit ist auf Anregung und unter Förderung von Herrn Prof. Dr. Freund entstanden, dem ich auch an dieser Stelle meinen Dank ausspreche.